



01524131  
PCT/FR 03/02471  
27 AOUT 2003  
REC'D 07 NOV 2003  
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 AOUT 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

6 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75000 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ  
Code de la propriété intellectuelle - L

N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 V / 300301

REMISE DES PIÈCES		<b>Réserve à l'INPI</b>	
DATE	7 AOUT 2002		
LIEU	75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT	0210058		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	07 AOUT 2002		
Vos références pour ce dossier (facultatif) ML I			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2) NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
<b>3) TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES AU TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE			
<b>4) DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ N° _____ Pays ou organisation Date _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
<b>5) DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
Nom ou dénomination sociale		R&D PHARMA	
Prénoms		S.A.M.	
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	7, Boulevard des Moulins	
	Code postal et ville	198000	MONACO
	Pays	France MONEGASQUE	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

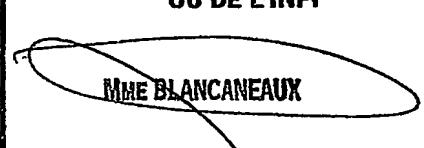
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 2/2

R2

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE	<b>7 AOUT 2002</b>	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	<b>0210058</b>	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W /300301

<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>( facultatif )</i> <b>MLI</b>																													
<b>6 MANDATAIRE</b> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">BURTIN</td> </tr> <tr> <td>Prénom</td> <td colspan="2">Jean-François</td> </tr> <tr> <td>Cabinet ou Société</td> <td colspan="2">CABINET GEFIB</td> </tr> <tr> <td>N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td colspan="2">Rue 82, rue Baudin</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>92300</td> <td>LEVALLOIS PERRET</td> </tr> <tr> <td>N° de téléphone <i>( facultatif )</i></td> <td colspan="2">01.55.90.08.70</td> </tr> <tr> <td>N° de télécopie <i>( facultatif )</i></td> <td colspan="2">01.55.90.25.03</td> </tr> <tr> <td>Adresse électronique <i>( facultatif )</i></td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>			Nom	BURTIN		Prénom	Jean-François		Cabinet ou Société	CABINET GEFIB		N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			Adresse	Rue 82, rue Baudin		Code postal et ville	92300	LEVALLOIS PERRET	N° de téléphone <i>( facultatif )</i>	01.55.90.08.70		N° de télécopie <i>( facultatif )</i>	01.55.90.25.03		Adresse électronique <i>( facultatif )</i>		
Nom	BURTIN																												
Prénom	Jean-François																												
Cabinet ou Société	CABINET GEFIB																												
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel																													
Adresse	Rue 82, rue Baudin																												
Code postal et ville	92300	LEVALLOIS PERRET																											
N° de téléphone <i>( facultatif )</i>	01.55.90.08.70																												
N° de télécopie <i>( facultatif )</i>	01.55.90.25.03																												
Adresse électronique <i>( facultatif )</i>																													
<b>7 INVENTEUR (S)</b> <table border="1"> <tr> <td>Les inventeurs sont les demandeurs</td> <td><input type="checkbox"/> Oui</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b></td> </tr> </table>			Les inventeurs sont les demandeurs	<input type="checkbox"/> Oui		<input type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>																							
Les inventeurs sont les demandeurs	<input type="checkbox"/> Oui																												
	<input type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>																												
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> <table border="1"> <tr> <td>Établissement immédiat ou établissement différé</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Paiement échelonné de la redevance</td> <td><b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Oui</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Non</td> </tr> </table>			Établissement immédiat ou établissement différé	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Paiement échelonné de la redevance	<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b>		<input type="checkbox"/> Oui		<input type="checkbox"/> Non																	
Établissement immédiat ou établissement différé	<input checked="" type="checkbox"/>																												
	<input type="checkbox"/>																												
Paiement échelonné de la redevance	<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b>																												
	<input type="checkbox"/> Oui																												
	<input type="checkbox"/> Non																												
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> <table border="1"> <tr> <td><b>Uniquement pour les personnes physiques</b></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>)</td> </tr> </table>			<b>Uniquement pour les personnes physiques</b>	<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> )	<input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> )																								
<b>Uniquement pour les personnes physiques</b>																													
<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> )																													
<input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> )																													
<b>Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes</b>																													
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> <i>(Nom et qualité du signataire)</i> Jean-François BURTIN CPI 93-4014																													
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  Mme BLANCANEAUX																											

## NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES AU TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et en particulier au  
5 domaine de la pharmacotechnie.

Elle a plus particulièrement de nouvelles formes galéniques destinées au traitement de l'incontinence urinaire, notamment d'impéritosité et d'instabilité chez la femme.

10 Elle concerne spécifiquement de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'incontinence urinaire par une association d'une substance cholinergique et musculotrope et d'un agent estrogène modéré peu résorbé par voie locale, caractérisées en ce que la substance cholinergique est l'oxybutynine, que l'agent estrogène peu résorbé est un dérivé estrogénique choisi parmi l'estriol, le 16-épiestriol, l'estriol et leurs dérivés estérifiés  
15 et/ou éthérifiés et en ce que l'administration s'effectue sous une des formes appropriées pour la voie vaginale.

Dans une association de deux principes actifs de nature chimique très différente, le problème se pose toujours de pouvoir réaliser une libération des principes actifs qui soit équilibrée, en  
20 réduisant la vitesse d'absorption d'un des principes actifs et/ou en adaptant la diffusion du principe actif le plus rapidement diffusible.

Cependant ce principe technique est difficile à mettre en pratique et on constate surtout par  
voie générale que dans un mélange de principes actifs un des principes actifs est résorbé plus  
25 rapidement que l'autre ou bien que le principe actif peu résorbé influe défavorablement sur la résorption de l'autre principe actif.

C'est la raison pour laquelle le problème de la résorption simultanée de plusieurs principes actifs est souvent un problème difficile à résoudre.

30 Le problème du traitement de l'incontinence urinaire par administration d'oxybutynine est que c'est un principe actif très rapidement résorbé par voie digestive, et dont l'absorption irrégulière demande l'adjonction d'un autre principe actif, notamment un de ceux qui favorisent la résorption.

## NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES AU TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et en particulier au  
5 domaine de la pharmacotechnie.

Elle a plus particulièrement de nouvelles formes galéniques destinées au traitement de l'incontinence urinaire, notamment d'impéritosité et d'instabilité chez la femme.

10 Elle concerne spécifiquement de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'incontinence urinaire par une association d'une substance cholinergique et musculotrope et d'un agent estrogène modéré peu résorbé par voie locale, caractérisées en ce que la substance cholinergique est l'oxybutynine, que l'agent estrogène peu résorbé est un dérivé estrogénique choisi parmi l'estriol, le 16-épiestriol, l'estriol et leurs dérivés estérifiés  
15 et/ou éthérifiés et en ce que l'administration s'effectue sous une des formes appropriées pour la voie vaginale.

Dans une association de deux principes actifs de nature chimique très différente, le problème se pose toujours de pouvoir réaliser une libération des principes actifs qui soit équilibrée, en  
20 réduisant la vitesse d'absorption d'un des principes actifs et/ou en adaptant la diffusion du principe actif le plus rapidement diffusible.

Cependant ce principe technique est difficile à mettre en pratique et on constate surtout par voie générale que dans un mélange de principes actifs un des principes actifs est résorbé plus  
25 rapidement que l'autre ou bien que le principe actif peu résorbé influe défavorablement sur la résorption de l'autre principe actif.

C'est la raison pour laquelle le problème de la résorption simultanée de plusieurs principes actifs est souvent un problème difficile à résoudre.

30

Le problème du traitement de l'incontinence urinaire par administration d'oxybutynine est que c'est un principe actif très rapidement résorbé par voie digestive, et dont l'absorption irrégulière demande l'adjonction d'un autre principe actif, notamment un de ceux qui favorisent la résorption.

On sait que l'incontinence urinaire affecte environ 20 % des adultes et surtout des femmes et a un impact psychosocial qui n'est pas négligeable, car il s'agit d'une affection qui retentit sur toutes les activités de la vie quotidienne. Elle touche plus particulièrement les femmes.

5 Il existe deux types d'incontinence urinaire chez la femme :

1 – L'incontinence d'effort, caractérisée par des fuites urinaires involontaires, survenant, quel que soit le remplissage vésical, au cours de l'effort, et cessant avec lui, elle a pour cause un défaut de fonctionnement du sphincter vésical.

10 2 – L'incontinence par impériosité mictionnelle qui se manifeste par des fuites urinaires précédées ou accompagnées de besoins impérieux. Elle est la traduction d'une instabilité du détrusor (muscle lisse de la vessie), qui se contracte de manière anarchique et incontrôlable, au cours de la phase de remplissage de la vessie.

15 La prévalence de l'incontinence augmente avec l'âge et, après 50 ans, il est fréquent d'observer des incontinences mixtes associant les deux types décrits ci-dessus.

Après la ménopause, l'arrêt de la sécrétion d'estrogènes par l'ovaire, qui est responsable à terme de l'atrophie vulvo-vaginale, touche aussi la muqueuse de l'urètre et du trigone vésical, 20 qui sont riches en récepteurs estrogéniques. Il en résulte une diminution de l'épaisseur de la muqueuse et des modifications du chorion qui diminuent la souplesse de l'urètre et aggravent les troubles urinaires.

Le traitement de l'incontinence consiste à administrer un agent relaxant des muscles lisses tel 25 que l'oxybutynine qui agit directement sur le site en position distale par rapport au récepteur cholinergique. La dose usuelle dans le traitement médicamenteux consiste en des doses répétées de deux à quatre fois par jour, pour l'oxybutynine. Ceci est difficile à réaliser car l'administration nécessite une mise en conformité avec le schéma thérapeutique et c'est inefficace du point de vue des coûts. De plus, l'oxybutynine est affectée défavorablement par 30 la lumière et a besoin d'une protection vis-à-vis de l'air. Ces propriétés n'aident pas à la formulation du médicament sous une forme d'administration par laquelle on peut administrer l'oxybutynine à une vitesse contrôlée et connue, par unité de temps, pour produire la thérapie projetée.

A la lumière de la présentation qui précède, il est connu des scientifiques versés dans les techniques de distribution médicale et de distribution pharmaceutique, auxquelles appartient la présente invention, qu'il existe un besoin urgent de disposer d'une forme d'administration qui puisse délivrer le médicament précieux qu'est l'oxybutynine, à une dose à débit contrôlé, à 5 un patient en besoin clinique de traitement de l'incontinence. Il existe également un besoin urgent de disposer d'une forme d'administration originale et de pouvoir disposer des moyens de mise en œuvre d'un mode de traitement thérapeutique permettant la délivrance de l'oxybutynine à une vitesse contrôlée sans qu'elle ne manifeste d'effets secondaires gênants.

- 10 L'oxybutynine est le principe actif de la spécialité DITROPAN®. Il s'agit chimiquement du chlohydrate de  $\alpha$ -cyclohexyl  $\alpha$ -hydroxybenzène acétate de 4-(diéthylamino)-2 butynyle.

La molécule comporte un atome de carbone asymétrique. Le composé ainsi que son métabolite déséthylé ont déjà été dédoublés en (R) et en (S) oxybutynine ou en (R) ou (S) 15 déséthoxybutynine (Sepracor EP914113). La S-oxybutynine a été utilisée dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Il va de soi qu'à défaut de chlorhydrate d'oxybutynine, on peut utiliser avec la même efficacité un autre sel thérapeutiquement acceptable d'oxybutynine choisi notamment dans le groupe 20 constitué par l'acétate, le bitartrate, le citrate, l'édéitate, l'édisylate, l'estolate, l'ésylate, le fumarate, le gluceptate, le gluconate, le glutamate, le bromhydrate, le chlorhydrate, le lactate, le malate, le maléate, le mandélate, le mésylate, le méthylnitrate, le mucate, le napsylate, le nitrate, le pamoate, le pantothénate, le phosphate, le salicylate, le stéarate, le succinate, le tannate et le tartrate.

25 La demande de brevet internationale WO 95/23593 constitue l'art antérieur le plus proche. On propose dans ce document un traitement de l'incontinence urinaire chez la femme et notamment chez la femme ménopausée, par une association contenant un substrat pour l'oxyde nitrique - Synthase (NOSS) ou un donneur d'oxyde nitrique (NOD) et un progestatif, 30 un estrogène et ou un agoniste partiel d'estrogène.

Le substrat pour l'oxyde nitrique Synthase est l'arginine. Le donneur d'oxyde nitrique est le nitroprussiate de sodium.

L'estrogène utilisé dans cette association est de préférence le valérate d'estradiol, les estrogènes équins conjugués, le 17 $\beta$ -estradiol ou encore l'estrone ou l'estriol. Le NOD est administré par voie orale ou par voie transdermique.

5 Egalement le brevet US6.262.115 (Alza Corp.) décrit une méthode de traitement de l'incontinence qui consiste à administrer par voie orale une dose d'oxybutynine présentée sous une forme à libération prolongée.

10 En effet, l'oxybutynine, médicament musculotrope largement utilisé pour le traitement de l'incontinence urinaire, comporte des inconvénients qui résident dans le fait qu'il s'agit d'un médicament rapidement métabolisé dans l'organisme en son dérivé déséthylé plus毒ique mais ayant perdu l'activité musculotrope (Hughes, Xenobiotica (1992) 7 859-869). De ce fait, pour maintenir des taux sanguins efficaces pendant une longue période il est nécessaire de réaliser un système à deux comprimés dont le principe actif est l'oxybutynine, un premier comprimé assure une libération de l'oxybutynine pendant une courte période de temps (par exemple moins de 6 heures) et un second comprimés qui libère de l'oxybutynine pendant une période prolongée par exemple de 18 à 24 heures (voir brevet US 6.148.359).

20 Cependant, l'oxybutynine possède par elle-même des effets secondaires gênants du type anti-cholinergique, tels que sécheresse de la bouche, difficultés d'accommodation, constipation, tachycardie, vertiges, aggravation de troubles psychiatriques (Jonville A.P. et coll. Therapie 1992, 47 389-392). Il n'est donc pas aisément d'augmenter les doses d'oxybutynine.

25 L'objet de la présente demande de brevet consiste à développer une préparation galénique administrable par voie vaginale et apportant deux principes actifs : l'oxybutynine et un dérivé estrogénique comme par exemple l'estriol associé ou non.

L'administration de l'oxybutynine par voie vaginale a deux avantages :

- 30 1. Elle permet une résorption du principe actif au voisinage même de l'organe cible, le muscle vésical.
2. Elle évite l'effet de premier passage hépatique, obligatoire après prise orale, diminue par conséquent la quantité de principe actif détruit par le foie et réduit de ce fait les doses thérapeutiques nécessaires.

La voie vaginale permet ainsi d'utiliser des doses moindres en augmentant l'effet local du produit et en réduisant ses effets secondaires anticholinergiques dus à son action sur les organes autres que la vessie.

- 5 L'objectif est également de mettre au point une formulation galénique assurant une libération prolongée et la plus régulière possible du principe actif à action systémique au cours du nycthémère, de façon à compenser la demi-vie courte de l'oxybutynine et d'éviter la nécessité de prises répétées dans la journée.
- 10 L'objet de l'invention est donc de réaliser une forme galénique qui garantit la libération prolongée de l'oxybutynine, de manière à assurer une couverture thérapeutique pendant au moins 12 heures. C'est l'intérêt de la voie vaginale.

Un autre objet de l'invention réside dans le fait qu'on associe à l'oxybutynine un estrogène  
15 comme l'estriol dont les effets trophiques s'ajoutent d'une manière synergique à ceux de l'oxybutynine, médiateur direct de la musculature.

Par ailleurs, parmi les dérivés estrogéniques, l'estriol a été choisi car c'est un estrogène modéré, utilisé dans le traitement des troubles locaux de la ménopause, et dont la diffusion  
20 générale est peu importante lorsqu'il est administré par voie vaginale.

#### **A – ASSOCIATION DE DEUX PRINCIPES ACTIFS**

- Le Demandeur a étudié l'oxybutynine actuellement commercialisée et présentée sous forme de comprimés dosés à 5mg avec une posologie journalière chez l'adulte, de 2 à 4 comprimés.
- 25 Par voie orale, celle-ci est rapidement absorbée et aux doses préconisées la mesure des taux plasmatiques a mis en évidence des maximums de 8 à 18 ng/ml en un temps max ( $T'$  max) compris entre 0,5 et 1,4 heures. L'oxybutynine subit en outre, un important effet de premier passage hépatique et il en résulte une biodisponibilité systémique voisine de 6 %.
  - 30 On a constaté d'autre part que l'estriol, cet estrogène faible, connu pour sa capacité d'améliorer localement la trophicité urétrale et de stimuler les récepteurs alpha-adrénergiques, responsables de la fermeture du col vésical, était susceptible de manifester son action sur l'incontinence urinaire avec une faible diffusion vaginale dans les systèmes circulants.

L'hypothèse de travail a été de faire passer par voie vaginale l'oxybutynine pour obtenir une action systémique prolongée avec des taux circulant pharmacologiquement acceptables et ensuite de l'associer à une substance estrogénique qui stimule localement les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques responsables de la fermeture du col vésical d'associer une substance comme l'oxybutynine active par voie orale, donc d'action systémique, à un principe actif connu pour améliorer une trophicité locale et de ce fait avoir une action bénéfique sur l'incontinence urinaire.

#### B – CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

10 Les deux principes actifs en fonction de leur mode d'action ainsi que de leur comportement pharmacologique, sont orienté vers la voie vaginale.

Pour l'oxybutynine il est nécessaire de diminuer sa métabolisation rapide due au 1er passage hépatique et d'augmenter ainsi sa biodisponibilité en recherchant des taux circulants moins élevés que ceux rencontrés au T<sup>r</sup> max mais plus constants dans la durée. L'absorption vaginale est une des possibilités pour atteindre ces résultats.

Quant aux dérivés estrogéniques, compte tenu de leur faible absorption vaginale et de leur activité pharmacologique essentiellement locale, la forme vaginale est dans ce cas la mieux adaptée.

#### C – L'OXYBUTYNINE PAR VOIE GENERALE

Aujourd'hui, l'oxybutynine utilisée dans le traitement de l'incontinence urinaire est administrée par voie orale, les produits commercialisés étant des comprimés dosés à 5mg à libération immédiate.

Ce type de galénique associée au fait que la molécule d'oxybutynine a une demi-vie d'élimination courte (2 heures) oblige à de multiples prises quotidiennes (jusqu'à 4) pour avoir une action tout au long de la journée (mentions légales DITROPAN®, dictionnaire Vidal 2001).

Il en résulte un inconfort inhérent à l'obligation de ces nombreuses prises quotidiennes, et ces répétitions entraînent à chaque fois un pic plasmatique important du produit (l'oxybutynine subissant une importante dégradation hépatique par effet de 1er passage), ceci ayant pour

conséquence de provoquer des effets indésirables bien connus et très gênant pour les patients (dictionnaire Vidal 2001 DITROPAN®). Ceux-ci souvent abandonnent le traitement.

Actuellement, aucune forme à libération prolongée n'est disponible auprès du corps médical.

5 Cependant, un certain nombre de ces formes sont à l'étude.

Il s'agit notamment du DITROPAN® XL qui réduit le nombre d'épisodes incontinents mais qui cependant ne permet pas d'éviter l'apparition d'effets indésirables (Gleason et coll., Urology, 54(3), 420-3, 1999 sept.) ce qui s'explique par le passage systémique du produit équivalent à  
10 celui du DITROPAN®.

D'autres voies d'administration sont en cours de développement permettant d'avoir une diffusion continue du produit : par exemple la voie transdermique (brevet WO01/80796).

15 D'après certains auteurs, cette voie permet d'avoir une efficacité comparable à celle de la voie orale mais ne supprime pas de manière significative les effets indésirables inhérents au passage systémique de l'oxybutynine qui conduisent certains patients à abandonner leur traitement (Ho C., Issues Health. Technol., (24), 1-4, 2001 oct.).

#### D – L'OXYBUTININE PAR VOIE LOCALE (UROGENITALE)

20 L'administration vésicale d'oxybutynine par l'intermédiaire d'un cathéter est utilisé chez certains patients.

Cette voie permet d'obtenir une action locale du produit, directement au niveau du muscle vésical et par conséquent permet de diminuer l'intensité des effets indésirables (Lethoranta K.  
25 Scand. J. Urol. Nephrol., 36, 18-24,2002 / Ferrera P. et coll., B. J. U. Int., 87(7), 674-8, 2001 May / Distasi S.M. et coll., J.Urol., 165(2), 491-8, 2001 Feb.).

L'inconvénient de la voie vésicale réside dans le fait que cette voie d'administration n'est possible qu'en utilisant un cathéter intra urétral ce qui limite par définition le nombre de  
30 patients pouvant en bénéficier.

L'administration du produit dans une cavité voisine, le vagin, doit être envisagée. Elle peut se réaliser par différentes formes :

### 1 – L'anneau vaginal

L'anneau vaginal est un dispositif que l'on implante dans la cavité vaginale de la patiente et qui va libérer l'oxybutynine de manière continue pendant 28 jours (brevet WO 01/70154) (Schroder A. et coll., Urology, 56(6), 1063-7, 2000 Dec.).

- 5 L'inconvénient majeur est la présence permanente de l'anneau et de tout ce que cela implique en matière d'inconfort, d'asepsie ou de réaction locale.

### 2 – L'ovule vaginal

- Pour éviter cet inconvénient majeur, le Demandeur a développé un ovule vaginal  
10 d'Oxybutynine, associé ou non à de l'estriol, qui soit facilement administrable et qui soit bien toléré aussi bien au niveau local qu'au niveau systémique.

L'intérêt de l'association et de la forme pharmaceutique sont expliqués dans les paragraphes suivants.

- 15 La présente invention se rapporte donc à l'administration par voie vaginale d'un ovule contenant de l'oxybutynine et un estrogène dérivé de l'estradiol. En effet, pour mettre en accord toutes les hypothèses, le choix d'une formulation à libération prolongée paraît être la mieux adaptée.

- 20 Peu utilisée pour la voie d'administration vaginale, l'expérience a déjà permis de réaliser une forme d'un sel de principe actif. Cette formulation permet grâce à un temps de contact prolongé avec la muqueuse, d'obtenir un passage d'oxybutynine plus régulier dans les systèmes circulants et une métabolisation moindre, l'estriol étant par ailleurs, directement sur son site d'action.

- 25 La formulation selon l'invention, est composée d'une association de glycérides hémi-synthétiques de points de fusion adaptés, ayant des caractères lipophiles différents, caractérisés par leur indice d'hydroxyle, sachant que ceux-ci sont connus pour modifier les profils de libération de certains actifs. On y ajoute de la silice. La silice est utilisée, à deux fins bien précisées :

- a – maintenir homogène la suspension de l'actif insoluble dans les corps gras,  
b – donner à la formulation un caractère bio-adhésif lors de la fusion de la masse grasse dans le vagin, par des liaisons hydrogène entre les protéines du mucus vaginal et les groupements acides des acides siliciques

L'avantage d'une telle formulation est d'avoir dans le cas de l'association un actif dissous dans la phase grasse (l'estriol) et un autre en suspension (le chlorhydrate d'oxybutynine).

Par suite de leurs structures chimiques respectives on ne prévoit pas de rencontrer  
5 d'incompatibilité entre ces deux substances. La vérification a été effectuée au cours d'essais de stabilité de la forme, aux conditions ICH.

**Méthodes d'étude et d'évaluation de la formulation :**

Celles-ci sont réalisées "in vitro" par des études comparatives de dissolution (lyodisponibilité).

10 Les formulations sélectionnées "in vitro" ont été confirmées par des études "in vivo".

La recherche des doses définitives a été effectuée une fois les premières cinétiques d'absorption des actifs réalisées.

15 L'objet de l'invention se définit donc par la réalisation d'une forme pharmaceutique permettant l'administration la mieux adaptée, à la pathologie d'un malade incontinent avec des effets secondaires atténusés.

Selon un mode d'exécution préféré les principes actifs sont l'oxybutynine sous forme de base, ou de sel avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement -compatible, sous forme 20 racémique ou optiquement active (épimères) et dans le cas d'une association un principe actif estrogénique dérivé de l'estradiol ou de l'estriol, dissout dans un excipient ou un véhicule gras, adapté pour l'administration par voie vaginale et l'autre en suspension (chlorhydrate d'oxybutynine).

25 Parmi les esters d'estradiol on pourra citer les acétates, les butyrates, les propionates, les nicotinates, les salicylates, les cyclopentyl propionates et les cyclohexyl acétates. Parmi les éthers d'estradiol on citera les di- même -éthers des deux alcools comme par exemple le 3, 17 - diméthoxy ou d'éther différents comme par exemple le 3-propyloxy 17-méthoxy estradiol ou bien encore des structures mixtes éther/ester comme le 3-acétoxy, 17-méthoxy estratriène ou le 30 3-propionyloxy 17-méthoxy estratriène.

Parmi les dérivés de l'estriol on pourra citer le 3-méthoxy 16,17-dinicotinoyloxy estratriène.

Les glycérides hémi-synthétiques solides sont choisis parmi les Witepsol WS ou WH19 et le Suppocire NA 16, NA I 50. Ils sont utilisés comme masses grasses pour la réalisation d'ovules. Le choix est déterminé par le niveau du point de fusion (en général le plus voisin possible de 37° C), de la nature de la viscosité au voisinage du point de fusion et de leur indice 5 d'hydroxyle.

L'optimisation de la libération entre les matières grasses, en variant les proportions de l'une et de l'autre a montré que la fraction la plus favorable en terme de libération lente du principe actif était un mélange en proportions sensiblement égales de Witepsol WH 19 et de Suppocire 10 NA I 50.

On peut adjoindre aux masses grasses des agents hydrophiles du type PEG 4000 à 6000 pour exercer une influence sur les points de fusion des glycérides hémi-synthétiques et pour modifier les profils de libération.

15 Parmi les agents de suspension incorporés dans la formulation, on relèvera différentes qualités de silice comme par exemple l'AEROSIL® 200, l'AEROSIL® R992, les produits COR84 et 300 de la société Degussa qui se différencient entre eux par le caractère lipophile ou hydrophile de chacun.

20 Le pourcentage d'agent de suspension pourra être compris entre 0 et 10 % mais de préférence entre 1,5 % et 5 % en fonction du profil de libération recherché.

La formulation selon l'invention contient aussi un ou des agents gélifiants qui améliorent 25 l'adhésion des formes à la paroi vaginale. Les agents gélifiants selon l'invention sont des dérivés de la cellulose et notamment des dérivés alkylés ou hydroxyalkylés de la cellulose. On citera à cet égard les hydroxypropyl celluloses (HPC), les (hydroxypropyl) méthyl celluloses (HPMC), l'hydroxy éthyl méthyl cellulose. Elles sont présente en des quantités allant de 5 à 20 % de la formulation. On utilise de préférence des HPMC comme celles du type SM4000 30 ou 6J-60-90 SM4000, ainsi que celles dénommées 90 SH 100.000.

Les hydrogels formés à partir de ces agents gélifiants sont assez sensibles au cisaillement et nécessitent une application industrielle très compliquée. Les produits préférés sont ceux commercialisés sous la marque Métolose (Shin Etsu). On peut utiliser également comme agent

gélifiant des carbomères et plus particulièrement le polycarbophil qui forme un gel "in situ" avec les liquides aqueux du milieu vaginal.

La dose d'oxybutynine contenue dans les ovules est comprise entre 1 et 25 mg mais plus particulièrement entre 5 et 10mg de chlorhydrate d'Oxybutynine. En association la dose 5 d'estrogène modérée est comprise entre 0,01 et 2 mg. La dose d'estriol ou de ses esters ou éthers est comprise entre 0,1 mg et 2 mg. Elle est de préférence comprise entre 0,2 mg et 1 mg par prise unitaire.

Un autre objet de l'invention est de réaliser une formulation dont l'administration au patient soit 10 facile.

Un autre objet de l'invention réside dans le fait qu'il soit possible ainsi de diminuer les doses administrables d'oxybutynine pendant un nycthémère.

15 Un autre objet de l'invention réside dans le fait de mettre au point une forme d'administration d'une durée d'action prolongée dont les effets secondaires liés à la présence d'oxybutynine soient sensiblement diminués et même supprimés.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

20

#### EXAMPLE I

Capsule gynécologique pour l'administration vaginale

Formulation unitaire pour une capsule

Chte d'Oxybutynine	5	mg
25 Estriol	1	mg
Vaseline	0,200	g
Sesquioleate de Sorbitol	0,05	g

Perhydrosqualène qsp. une capsule de 1,85 g

Enrobage : Gélatine, glycérol, agent conservateurs qsp une capsule d'un poids de 1,85 g

30

#### EXAMPLE II

Suppositoire vaginal

Formulation unitaire pour un suppositoire

Chte d'Oxybutynine	5	mg
--------------------	---	----

gélifiant des carbomères et plus particulièrement le polycarbophil sous forme acide ou salifiée, particulièrement sous forme de sel de calcium, qui forme un gel "in situ" avec les liquides aqueux du milieu vaginal.

La dose d'oxybutynine contenue dans les ovules est comprise entre 1 et 25 mg mais plus 5 particulièrement entre 5 et 10mg de chlorhydrate d'Oxybutynine. En association la dose d'estrogène modérée est comprise entre 0,01 et 2 mg. La dose d'estriol ou de ses esters ou éthers est comprise entre 0,1 mg et 2 mg. Elle est de préférence comprise entre 0,2 mg et 1 mg par prise unitaire.

10 Un autre objet de l'invention est de réaliser une formulation dont l'administration au patient soit facile.

Un autre objet de l'invention réside dans le fait qu'il soit possible ainsi de diminuer les doses administrables d'oxybutynine pendant un nycthémère.

15 Un autre objet de l'invention réside dans le fait de mettre au point une forme d'administration d'une durée d'action prolongée dont les effets secondaires liés à la présence d'oxybutynine soient sensiblement diminués et même supprimés.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

20

#### EXEMPLE I

Capsule gynécologique pour l'administration vaginale

Formulation unitaire pour une capsule

Chté d'Oxybutynine	5	mg
--------------------	---	----

25 Estriol	1	mg
------------	---	----

Vaseline	0,200	g
----------	-------	---

Sesquioleate de Sorbitol	0,05	g
--------------------------	------	---

Perhydrosqualène qsp. une capsule de 1,85 g

Enrobage : Gélatine, glycérol, agent conservateurs qsp une capsule d'un poids de 1,85 g

30

#### EXEMPLE II

Suppositoire vaginal

Formulation unitaire pour un suppositoire

Chté d'Oxybutynine	5	mg
--------------------	---	----

Estriol	0,5 mg
Witepsol® H35	1,4 g
Witepsol® H37	1,6 g
qs pour un suppositoire pesant	3,0055 g

5

**EXEMPLE III**

Suppositoire vaginal à libération prolongée

Formulation unitaire

Estradiol	1 mg
10 Chte d'Oxybutynine	7,5 mg
Witepsol® H19	1,5 g
Witepsol® H35	1,2 g
Suppocire® BM	0,3 g
Precirol®	0,3 g
15 On prépare ainsi des suppositoires vaginaux d'un poids moyen de 3,3085 g.	

**EXEMPLE IV**

Gel bio-adhésif compact pour usage gynécologique

Chte d'Oxybutynine	5 mg
20 Estriol	1 mg
Polyéthylène glycol 4000	1 g
Transcutol®	5,00 g
Polymère d'acide polyvinyl carboxylique	1,000 g
Agent conservateur	0,30 mg
25 Triéthanolamine qs pour pH 6,5	
Eau purifiée qsp 100 g	
Ce gel est réparti en doses à l'aide d'une pompe	
doseuse munie d'une canule	4 g

30

**EXEMPLE V**

Pour un ovule de 2gr (ovule 3)

Witepsol® H19	0,965 g
---------------	---------

Suppocire NAI 50	0,965 g
Aérosil® 200	0,060 g
Chté d'Oxybutynine	0,010 g
Estriol	1,5 mg
5 PF de l'ovule 34,9° C	
Temps de fusion 23min	
PA actif libéré en 6 H = 30 %	

**EXEMPLE VI**

10 Pour un ovule de 2gr (ovule 4)	
Witepsol® H19	0,995 g
Suppocire	0,995 g
Chté d'Oxybutynine	0,010 g
Estriol	0,005 g
15 PF de l'ovule 34,5° C	
Temps de fusion 19 min	
PA. libéré en 6 H = 75 %	

**EXEMPLE VII**

20 Pour un ovule de 2gr (ovule 1)	
Witepsol® H19	0,960 g
PEG 6000	0,010 g
Aérosil 300	0,060 g
Chté d'Oxybutynine	0,010 g
25 Estriol	0,001 g
Suppocire NAI 50	0,959 g
PF 36° C	
Temps de fusion 38 min	
PA. libéré en 6 H = 52 %	

30

**EXEMPLE VIII**

Pour un ovule de 2gr (ovule 2)	
Witepsol® H19	0,960 g

PEG 4000	0,010 g
Aérosil 2000	0,060 g
Chté d'Oxybutynine	0,010 g
Ether méthylique d'Estradiol	0,002 g
5 Suppocire NAI 50	0,958 g
PF 35° C	
Temps de fusion 30 min	
PA. libéré en 6 H = 60 %	

**10 EXAMPLE IX**

Capsule molle	
Chté d'Oxybutynine	10 mg
Huile d'arachide	100 mg
Polycarbophil	60 mg
15 Enveloppe	
Gélatine, colorant	

**EXAMPLE X**

Pour un ovule de 2gr	
20 Witepsol® H19	0,950 g
Suppocire NAI 15	0,950 g
Silice colloïdale 200	0,070 g
Acide vinyl carboxylique (Carbopol 1382)	0,019 g
25 Estriol	0,001 g
Chté d'Oxybutynine	0,010 g

**EXAMPLE XI**

Pour un ovule de 2gr	
30 Witepsol® S590	0,950 g
Suppocire NAI 50	0,950 g
H.P.M.C (Hydroxypropyl methyl cellulose).	0,078 g
Chté d'Oxybutynine	0,020 g
Estriol	0,002 g

EXEMPLE XII

Pour un ovule de 2gr

5	Witepsol® H19	0,960 g
	Suppocire NAI 50	0,960 g
	3-propyloxy 17-méthoxy estradiol	0,002 g
	Chté d'Oxybutynine	0,015 g
	Polycarbophil sous forme de sel de calcium (Goodrich)	0,063 g

**REVENDICATIONS**

1. Compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'incontinence urinaire caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principes actifs l'Oxybutynine en association ou non avec un estrogène modéré peu résorbé en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.
- 5 2. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'Oxybutynine est choisie parmi l'Oxybutynine base, ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique et ses épimères.
- 10 3. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'estrogène modéré peu résorbé est choisi dans le groupe formé de l'Estriol, du 16-épiestriol, de l'Estradiol et de leurs esters, éthers et éthers mixtes.
- 15 4. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que l'excipient ou le véhicule est un de ceux qui conviennent pour l'administration par voie vaginale.
- 20 5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4, caractérisées en ce qu'elles sont formulées sous forme d'ovules, de suppositoires, de capsules ou de gels.
6. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles contiennent de 1 à 25 mg d'Oxybutynine.
- 25 7. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 6, caractérisées en ce qu'elles contiennent de 5 à 10 mg de chlorhydrate d'Oxybutynine.
8. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce qu'elles contiennent une dose d'estrogène modéré peu résorbé allant de 0,01 à 2 mg par prise unitaire.
- 30 9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, caractérisées en ce que la dose unitaire d'estriol s'échelonne de 0,25 à 1 mg.

10. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre un ou plusieurs agents de suspension.

5 11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce que le ou les agents de suspension sont des dérivés d'acide silicique bioadhésifs et notamment ceux vendus sous la marque Aérosil®.

10 12. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que l'excipient est une phase grasse formée de glycérides semi-synthétiques.

15 13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 11, caractérisées en ce que les glycérides hémi synthétiques sont choisis parmi les produits dénommés Witepsol® et les produits dénommés Suppocire.

14. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que les formulations contiennent en outre un ou des agents gélifiants.

20 15. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14, caractérisées en ce que le ou les agents gélifiants sont des dérivés de la cellulose et notamment des dérivés alkylés et/ou hydroxyalkylés de la cellulose.

25 16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13, dans lesquelles l'agent gélifiant est un carbomère et plus particulièrement le polycarbophil sous forme acide ou salifiée.

17. Compositions pharmaceutique selon la revendication 14 ou la revendication 16, dans lesquelles l'agent gélifiant est le polycarbophil sous forme de sel de calcium.

10. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre un ou plusieurs agents de suspension.
11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce que le ou  
5 les agents de suspension sont des dérivés d'acide silicique et notamment ceux vendus sous la marque Aérosil®.
12. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que l'excipient est une phase grasse formée de glycérides semi-synthétiques.  
10
13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12, caractérisées en ce que les glycérides héri synthétiques sont choisis parmi les produits dénommés Witepsol® et les produits dénommés Suppocire.  
15
14. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que les formulations contiennent en outre un ou des agents gélifiants.
- 20 15. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14, caractérisées en ce que le ou les agents gélifiants sont des dérivés de la cellulose et notamment des dérivés alkylés et/ou hydroxyalkylés de la cellulose.
- 25 16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14, dans lesquelles l'agent gélifiant est un carbomère et plus particulièrement le polycarbophil sous forme acide ou salifiée.
17. Compositions pharmaceutique selon la revendication 14 ou la revendication 16, dans lesquelles l'agent gélifiant est le polycarbophil sous forme de sel de calcium.  
30



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

REçUE LE 04/09/02

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235\*02

## DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° A. / A.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 113 W /300301

Vos références pour ce dossier (facultatif)	MET
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0210058
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)  NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES AU TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE	
LE(S) DEMANDEUR(S) :  BURTIN Jean-François	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).	
Nom ROUGAIGNON	
Prénoms Caroline	
Adresse	Rue 11 Boulevard du Jardin Exotique
	Code postal et ville 98000 MONACO
Société d'appartenance (facultatif)	
Nom LANQUETIN	
Prénoms Michel	
Adresse	Rue 180, Chemin Soanes
	Code postal et ville 06340 LA TRINITE-LAGHET
Société d'appartenance (facultatif)	
Nom	
Prénoms	
Adresse	Rue
	Code postal et ville
Société d'appartenance (facultatif)	
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
 Jean-François BURTIN Mandataire 09193-4014	
7 AOUT 2002	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**